

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-119989

(43)Date of publication of application : 22.05.1991

(51)Int.Cl.

C12M 1/00
B25J 7/00
G02B 21/32

(21)Application number : 01-255197

(71)Applicant : HIGUCHI TOSHIRO
PRIMA MEAT PACKERS LTD

(22)Date of filing : 02.10.1989

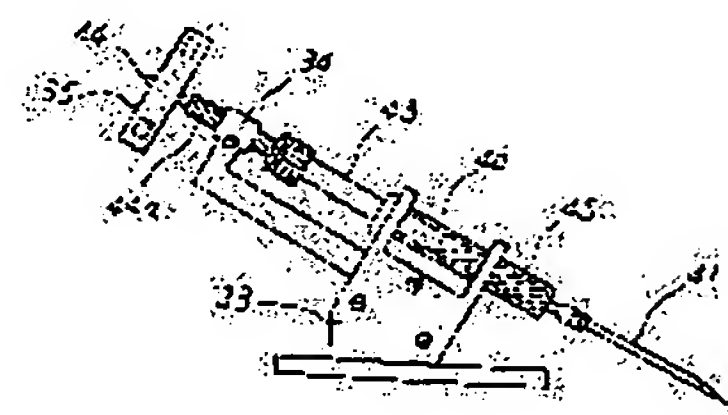
(72)Inventor : HIGUCHI TOSHIRO
KUDO KENICHI
MIMATSU ATSUSHI
UENO HISAO

(54) MICRO-INJECTOR AND METHOD FOR CONTROLLING INJECTION THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To enable rapid and precise practice of injection by providing a moving unit installed at one end of a plunger in a micro-syringe with micro-moving devices having piezoelectric and electrostriction elements with inertial units.

CONSTITUTION: An electrical signal is applied to micro-moving devices (A) and (B) having piezoelectric and electrostriction elements 37 and 39 with inertial units 36 and 38 to produce driving force and minutely rotate a rotation moving unit 35. Thereby, a plunger 34 is minutely moved in the shaft direction to move a liquid 45 in a micro-syringe 40 for injection.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-119989

⑬ Int. Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)5月22日

C 12 M 1/00
B 25 J 7/00
G 02 B 21/32

A 8717-4B
8611-3F
8708-2H

審査請求 有 請求項の数 6 (全7頁)

⑮ 発明の名称 微小インジェクション装置及びそのインジェクション制御方法

⑯ 特 願 平1-255197

⑰ 出 願 平1(1989)10月2日

⑱ 発 明 者	樋 口	俊 郎	神奈川県横浜市港北区茅ヶ崎南4-14-1-109
⑱ 発 明 者	工 藤	謙 一	茨城県土浦市中向原635番地 プリマハム株式会社内
⑱ 発 明 者	三 松	淳	茨城県土浦市中向原635番地 プリマハム株式会社内
⑱ 発 明 者	上 野	久 雄	茨城県土浦市中向原635番地 プリマハム株式会社内
⑲ 出 願 人	樋 口	俊 郎	神奈川県横浜市港北区茅ヶ崎南4-14-1-109
⑲ 出 願 人	プリマハム株式会社		東京都千代田区霞が関3丁目2番5号
⑳ 代 理 人	弁理士 清水 守		外1名

明 細 書

1. 発明の名称

微小インジェクション装置及びそのインジェクション制御方法

2. 特許請求の範囲

(1) 微小器具の中にセットされた液体を圧力によって移動させるマイクロマニピュレータの微小インジェクション装置において、

(a) ブラッジャ付きマイクロシリンドリと、

(b) 前記ブラッジャの一端に設けられる移動体と、

(c) 該移動体に装着され、慣性体付き圧電・電致素子を有する微小移動装置とを具備する微小インジェクション装置。

(2) 前記移動体は回転移動体であることを特徴とする請求項1記載の微小インジェクション装置。

(3) 前記回転体は正・逆両方向に回転可能であることを特徴とする請求項2記載の微小インジェクション装置。

(4) 前記移動体は直線移動体であることを特徴

とする請求項1記載の微小インジェクション装置。

(5) 前記直線移動体は正・逆両方向に移動可能であることを特徴とする請求項4記載の微小インジェクション装置。

(6) マイクロマニピュレータの微小インジェクション制御方法において、

マイクロシリンドリのブラッジャの一端に設けられる移動体に慣性体付き圧電・電致素子を有する微小移動装置を設け、該微小移動装置の電氣的駆動により、微小器具の中にセットされた液体を圧力によって移動させることを特徴とするマイクロマニピュレータの微小インジェクション制御方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、液体注入用マイクロマニピュレータの微小インジェクション装置及びそのインジェクション制御方法に関するものである。

(従来の技術)

従来、バイオテクノロジーの世界においては、遺伝子・細胞などに人工的操作を加え、新しい遺伝

情報体を作成し、それを利用或いは研究する分野がある。その対象は遺伝子、細胞、核、受精胚、組織或いは原生動物とさまざまであるが、このうち、光学顕微鏡で観察できるものに対して物理的・機械的操作を加える手法として、マイクロマニピュレーションがある。例えば、動植物細胞や核に外来遺伝子を注入し、遺伝子の形質発現機構の解析を行う場合、また初期胚、桑実胚を分割し、仮親に移植して一卵性複胎子の作成を行う場合、或いは受精卵の細胞質に他の個体を移植してクローン生物の作成を行う場合、などにマイクロマニピュレーションは不可欠のものである。

第12図は従来のマイクロマニピュレーションシステムの全体構成図である。

図中、1はベース、2はベース1上に配置される顕微鏡、3は位置検出器、4は微動部、5は粗動部、6はTVカメラ、7はマイクロインジェクタ、8は左操作ボックス、9は右操作ボックス、10はカメラ制御ユニット、11はビデオモニタ、12は主制御ユニットである。

るものがあつた。

多くの物質は、細胞膜を自由に透過することができない。そのため、細胞内部の原形質や細胞小器官に対する物質の直接作用を調べるためには、毛細管（微小ビベット）を通して細胞内に物質を注入することができるマイクロインジェクションが最も直接的な方法である。

マイクロインジェクションとは、一般に細胞内へ物質を注入する操作を言うが、細胞や組織の特定の部位に外から液を作用させる場合や、細胞内から原形質の一部を吸い取ったり、小型細胞のような微小な物体を吸い取ったりする場合にも、同じ方法を利用することができる。また、マイクロインジェクション方法には、予め微小ビベット中に入れておいた液を、圧力によって押し出す圧力法と、微小ビベットを通して電流を流し、電流とともに内部の物質を流出させる微小電気泳動法とがある。

ここでは、前者の圧力法によるマイクロインジェクションについて述べる。

この図に示すように、2つの操作ボックス8、9では、左右の微動部4、粗動部5を操作する一方で、注入液量測定など各種の機能の制御も行う。また、顕微鏡2にはTVカメラ6が設けられており、細胞の状態や微細操作の様子がビデオモニタ11に写し出されて観察される。

従来のマイクロインジェクション装置の構成は、第13図に示すようになっている。即ち、微動部先端の微小器具13（例えば微小針、微小ビベット、微小電極など）を支持棒14で支持し、その支持棒14にチューブ15を繋ぎ、細胞への注射、吸引などのためにマイクロシリンジ16のプランジ17を手動つまみ18でねじ送りすることにより、正・負の圧力を加えることができる（「計測と制御」Vol. 27, No.3昭和63年3月発行 P.78~79 参照）。

以下、上記従来のマイクロインジェクション装置について詳細に説明する。

このような分野の技術としては、例えば「マイクロマニピュレーション」丸善（株）、実験生物学講座8、細胞生物学、P.277~297に記載され

この圧力法によるマイクロインジェクション装置は、第14図に示すように、微小ビベット（微小器具）21を中空の支持棒22に取り付け、支持棒22をチューブ23でマイクロシリンジ24に繋ぐ。このマイクロシリンジ24はスクリュ付き注射器の構造をしており、手動つまみ25を手動操作することによって正・負の圧力を加えることができる。

なお、マイクロインジェクション装置とは異なるが、上記した従来のマイクロマニピュレータに代えて、本願の出願人の発明に係る「圧電・電歪素子を用いた衝撃力による微小移動装置」（特開昭63-299785号参照）を応用した「マイクロマニピュレータ」（特開平1-87287号参照）において、電圧・電歪素子に電圧を印加して慣性体を加速し、その反動を利用して微小器具の移動を引き起こすことにより、10nm~10μm程度の正・負方向の微動を可能にしたものが既に提案されている。

（発明が解決しようとする課題）

しかしながら、上記した従来のマイクロインジ

ェクタにおいては、その制御がつまみによる手動操作に依存しているため、作業性に難があり、的確なインジェクトを行うには不満足なものであった。換言すれば、的確なインジェクトを行うには、このマイクロインジェクタの特性に習熟する必要があると共に、その操作技術にも高度の熟練を要するといった問題があった。

また、手動つまみによるインジェクション操作によっては、細かい分解能を得ることができなかった。

更に、上記したマイクロインジェクタの場合は、マイクロシリンドリと支持棒とを繋ぐチューブも長くなり、その分、スペースを要すると共に、応答性も劣るといった問題があった。

本発明は、上記問題点を除去し、迅速、かつ的確なインジェクトを行い得ると共に、コンパクトであり、しかも自動化を推進した微小インジェクション装置及びそのインジェクション制御方法を提供することを目的とする。

(課題を解決するための手段)

り、プランジャ(43)を軸方向に微小移動させ、マイクロシリンドリ(40)内の液体(45)を移動させることができる。

また、第5図及び第6図に示すように、中心軸(61)に取り付けられるプランジャとしての回転板(64)を内蔵するマイクロシリンドリ(62)と、前記中心軸(61)と共に回転する回転移動体(35)と、この回転移動体(35)に装着される慣性体(36, 38)付き圧電・電歪素子(37, 39)を有する微小移動装置(A, B)とから構成される微小インジェクション装置を設け、前記微小移動装置(A, B)へ電気信号を印加することにより駆動力を生じさせ、前記回転移動体(35)を微小回転させる。これにより、プランジャとしての回転板(64)を微小回転させ、マイクロシリンドリ(62)内の液体(66)を移動させることができる。

更に、上記微小インジェクション装置は、第8図及び第9図に示すように、慣性体(75)付き圧電・電歪素子(76)を有する微小移動装置(C)を駆動させ、直線移動体(74)を直接直線方向に駆動さ

す。本発明は、上記目的を達成するために、微小器具の中にセットされた液体を圧力によって移動させるマイクロマニピュレータの微小インジェクション装置において、プランジャ(43, 64, 73)を有するマイクロシリンドリ(40, 62, 72)と、前記プランジャ(43, 64, 73)の一端に設けられる移動体(35, 74)と、該移動体(35, 74)に装着され、慣性体(36, 38, 75)付き圧電・電歪素子(37, 39, 76)を有する微小移動装置(A, B, C)とを設けるようにしたものである。

(作用)

本発明によれば、第2図及び第3図に示すように、プランジャ(43)を有するマイクロシリンドリ(40)と、軸(44)と共に回転する回転移動体(35)と、該回転移動体(35)に装着される慣性体(36, 38)付き圧電・電歪素子(37, 39)を有する微小移動装置(A, B)とから構成される微小インジェクション装置を設け、前記微小移動装置(A, B)へ電気信号を印加することにより駆動力を生じさせ、前記回転移動体(35)を微小回転させる。これによ

せることにより、プランジャ(73)を操作するように構成してもよい。

(実施例)

以下、本発明の実施例について図面を参照しながら詳細に説明する。

第1図は本発明の第1実施例を示す微小インジェクション装置の全体構成図、第2図はその微小インジェクション装置の要部構成図、第3図はその微小インジェクション装置の要部正面図、第4図は本発明の第1実施例の動作順序の説明図である。

図中、31はベース、32はステージ、33は支持体、34は内部に雄ねじが切られているインジェクションホルダ、35は回転移動体、Aは第1の微小移動装置であり、慣性体36及び圧電・電歪素子37からなり、同様にBは第2の微小移動装置であり、慣性体38及び圧電・電歪素子39から構成されている。40はマイクロシリンドリ、41は微小器具、42は圧電・電歪素子37, 39を駆動するために給電するワイヤ、43はマイクロシリンドリ40内に出入りするプラ

ンジヤである。44はブランジャ43と回転移動体35とを固定する軸であり、その外周に形成された雄ねじ44aによって、その内周に雄ねじが切られているインジェクションホルダ34との嵌合を行い、摩擦機能を有する。45はマイクロシリンジ40内にセットされる液体、50はこのマイクロマニピュレータの制御を行う制御ボックスであり、微小インジェクション制御スイッチも設けられている。51は位置検出器、52は顕微鏡である。

次に、上記第1実施例の微小インジェクション装置の動作について、第11図をも参照しながら説明する。

ここで、微小インジェクションは、生体内に薬品等を注入する注入モードと、体液等を吸引する吸引モードとに大別される。なお、細胞や卵などをホールドするモードも挙げられるが、それは吸引モードと見なすことができる。

そこで、注入モードにしたい場合は、制御ボックス50に設けられる微小インジェクションスイッチのモードⅠの押ボタンを操作する。すると、第

1、第2の微小移動装置A、Bにはともに押圧力が生じ、回転移動体35は第3図に示すように時計回りに微小回転し、ブランジャ43及び液体45が前進することになり、マイクロシリンジ40には正圧が生じる。

一方、吸引モードにしたい場合は、制御ボックス50に設けられる微小インジェクションスイッチのモードⅡの押ボタンを操作する。すると、第1、第2の微小移動装置A、Bにはともに引張力が生じ、回転移動体35は第3図において反時計回りに微小回転し、ブランジャ43及び液体45が後退することになり、マイクロシリンジ40には負圧が生じる。

なお、上記実施例においては、第1、第2の微小移動装置A、Bを用いてバランスをとるように配置したが、単一の微小移動装置を用いるようにしてもよい。その場合には、その単一の微小移動装置の押圧力と引張力の何れかの動作を選択して用いるようにする。

第5図は本発明の第2実施例を示す微小インジ

ェクション装置の要部構成図であり、第5図(a)は一部破断側面図、第5図(b)は第5図(a)のD-D線断面図である。第6図はその微小インジェクション装置の要部正面図、第7図は本発明の第2実施例の動作態様の説明図である。

図中、60はインジェクションホルダ、61は中心軸、62はマイクロシリンジ、63はマイクロシリンジ62に形成される圧抜き穴、64はマイクロシリンジ62に内蔵されて回転するブランジャとしての回転板、65は回転板64の周辺に設けられるシール材、66はマイクロシリンジ62内にセットされる液体、67はマイクロシリンジ62に取り付けられる微小器具である。ここで、中心軸61に取り付けられる回転移動体及び微小移動装置は前記したものと同様であり、ここでは同じ番号を付して説明を省略する。

次に、上記第2実施例の微小インジェクション装置の動作について、第11図をも参照しながら説明する。

まず、注入モードにしたい場合は、制御ボック

ス50(第1図参照)に設けられる微小インジェクションスイッチのモードⅠの押ボタンを操作する。すると、第1、第2の微小移動装置A、Bにはともに押圧力を生じ、回転移動体35は第6図に示すように時計回りに微小回転し、回転板64も時計回りに微小回転することにより、液体66は前進し、マイクロシリンジ62には正圧が生じる。その場合、マイクロシリンジ62には圧抜き穴63が形成されているので、その空間部が負圧になることはない。

一方、吸引モードにしたい場合は、制御ボックス50(第1図参照)に設けられる微小インジェクションスイッチのモードⅡの押ボタンを操作する。すると、第1、第2の微小移動装置A、Bにはともに引張力が生じ、回転移動体35は第6図において反時計回りに微小回転し、回転板64も反時計回りに微小回転することにより、液体66は後退し、マイクロシリンジ62には負圧が生じる。

第8図は本発明の第3実施例を示す微小インジェクション装置の要部構成図、第9図はその微小インジェクション装置の要部正面図、第10図は本

発明の第3実施例の動作態様の説明図である。

図中、71はインジェクションホルダ、72はマイクロシリンジ、73はプランジヤ、74は直線移動体、Cは第3の微小移動装置であり、慣性体75及び圧電・電歪素子76から構成されている。77はマイクロシリンジ72内にセットされる液体、78はマイクロシリンジ72の先端に取り付けられる微小器具である。また、マイクロシリンジ72の後端部にはプランジヤ73の振動を防止するためのすり割りを作成し、その後端部の外周に弾発的に弾性リング79を装着する。なお、この摩擦機能は、一端が固定部に取り付けられる板ばねの自由端を、マイクロシリンジ72の後端部に当接させるように、構成することもできる。

次に、上記第3実施例の微小インジェクション装置の動作について、第11図をも参照しながら説明する。

ここでも、微小インジェクションは、前記したように、注入モードと、吸引モードとに大別される。

なお、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨に基づいて種々の変形が可能であり、これらを本発明の範囲から排除するものではない。

(発明の効果)

以上、詳細に説明したように、本発明によれば、次のような効果を奏することができる。

- (1) 迅速、的確なインジェクション制御を行うことができる。
- (2) 微小移動装置の駆動により、 $10\text{ nm} \sim 10\text{ }\mu\text{ m}$ 程度の正・負方向の微動を実現することができ、細かい分解能での操作が可能となる。
- (3) チューブが短くなるため、装置全体のコンパクト化を図ることができると共に、応答性を高めることができる。
- (4) インジェクション装置の所要スペースが小さく、しかもステージ上に簡単に取付けることができる。
- (5) オペレータは熟練を要することなくインジェクション操作を行うことができ、操作に伴う精神

そこで、注入モードにしたい場合は、制御ボックス50(第1図参照)の微小インジェクションスイッチのモードⅠの押ボタンを操作する。すると、第3の微小移動装置Cには押圧力が生じ、直線移動体74は第8図において左方向に微小移動し、プランジヤ73及び液体77は前進することになり、マイクロシリンジ72には正圧が生じる。

一方、吸引モードにしたい場合は、制御ボックス50(第1図参照)の微小インジェクションスイッチのモードⅡの押ボタンを操作する。すると、第3の微小移動装置Cには引張力が生じ、直線移動体74は第8図において右方向に微小移動し、プランジヤ73及び液体77は後退することになり、マイクロシリンジ72には負圧が生じる。

なお、第11図に示した制御ボックスの正面には前記したモード選択スイッチの他に、電源のオン・オフスイッチやマイクロインジェクション制御以外の各種制御用スイッチが設けられている。

また、微小移動装置の移動体に対する配置構造は適宜変形することができる。

的疲労から解放され、しかも省力化を図ることができる。

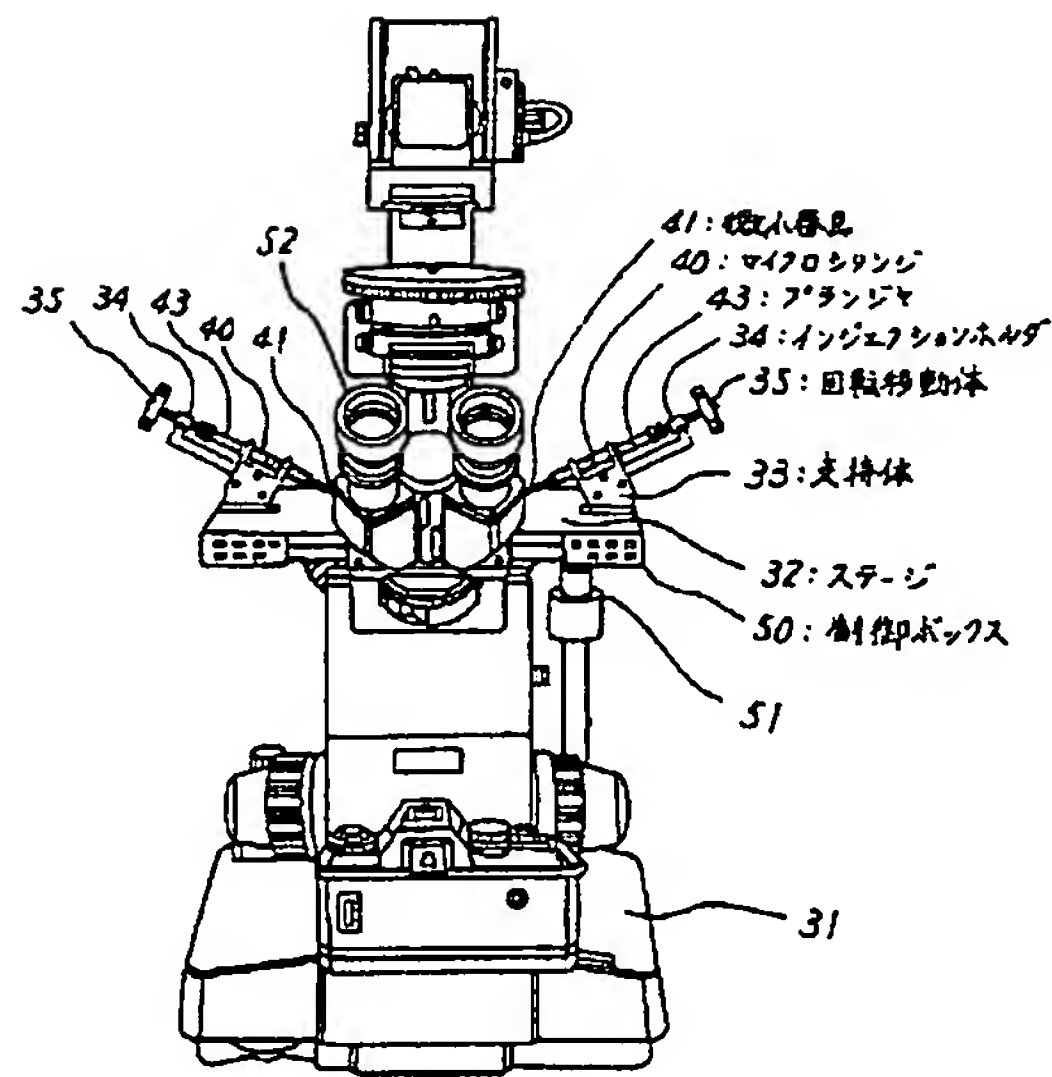
4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の第1実施例を示す微小インジェクション装置の全体構成図、第2図はその微小インジェクション装置の要部構成図、第3図はその微小インジェクション装置の要部正面図、第4図は本発明の第1実施例の動作態様の説明図、第5図は本発明の第2実施例を示す微小インジェクション装置の要部構成図、第6図はその微小インジェクション装置の要部正面図、第7図は本発明の第2実施例の動作態様の説明図、第8図は本発明の第3実施例を示す微小インジェクション装置の要部構成図、第9図はその微小インジェクション装置の要部正面図、第10図は本発明の第3実施例の動作態様の説明図、第11図は本発明の制御ボックスの正面図、第12図は従来のマイクロマニピュレーションシステムの全体構成図、第13図は従来のマイクロインジェクション装置の斜視図、第14図は従来のマイクロインジェクション装置の構

成図である。

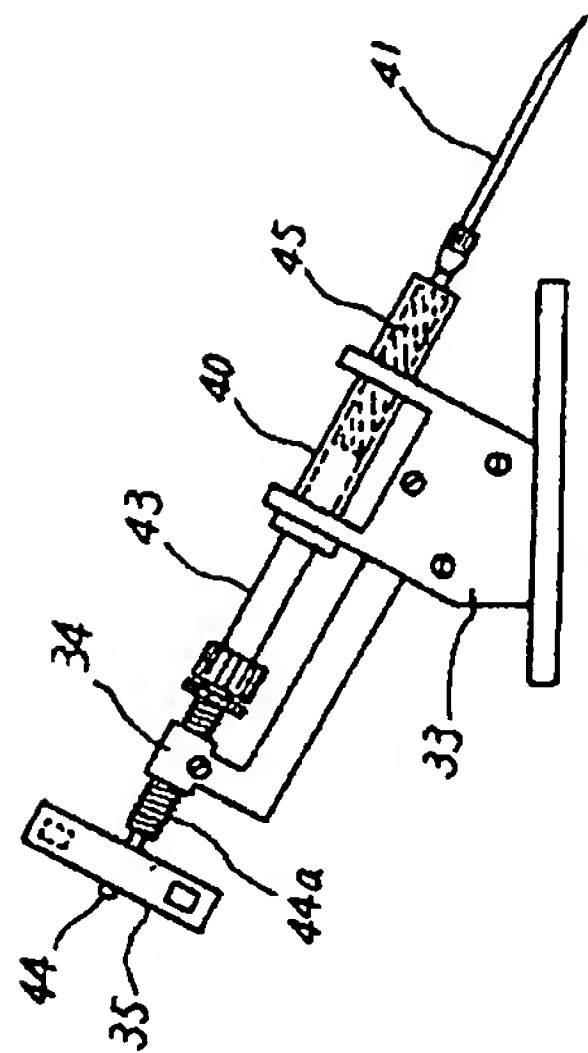
31…ベース、32…ステージ、33…支持体、34、
60、71…インジェクションホルダ、35…回転移動
体、36、38、75…犠牲体、37、39、76…圧電・電
磁素子、40、62、72…マイクロシリンジ、41、67、
78…微小器具、42…ワイヤ、43、73…プランジャ、
44…軸、44a…雄ねじ、45、66、77…液体、50…
制御ボックス、51…位置検出器、52…顕微鏡、61
…中心軸、63…圧抜き穴、64…回転板（プランジ
ャ）、65…シール材、74…直線移動体、79…弾性
リング、A…第1の微小移動装置、B…第2の微
小移動装置、C…第3の微小移動装置。

特許出願人 プリマハム株式会社
代理人 弁理士 清水 守（外1名）

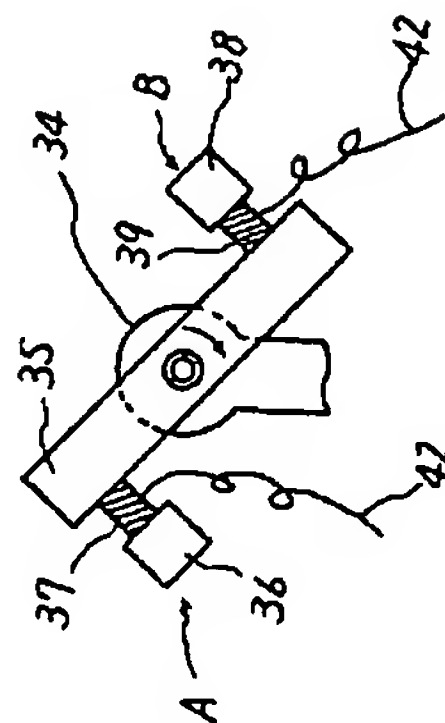


本発明の第1実施例の全体構成図

第 1 図



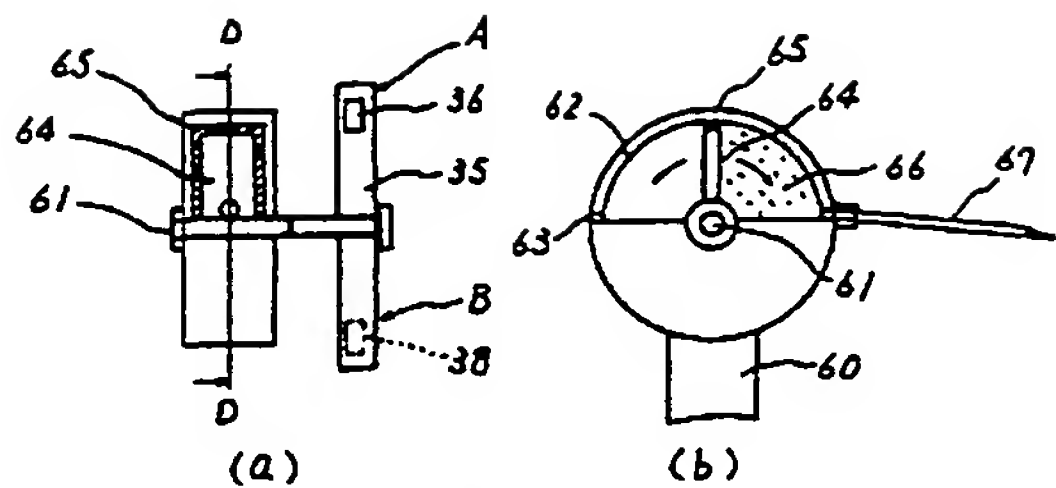
本発明の第1実施例の各部構成図
第 2 図



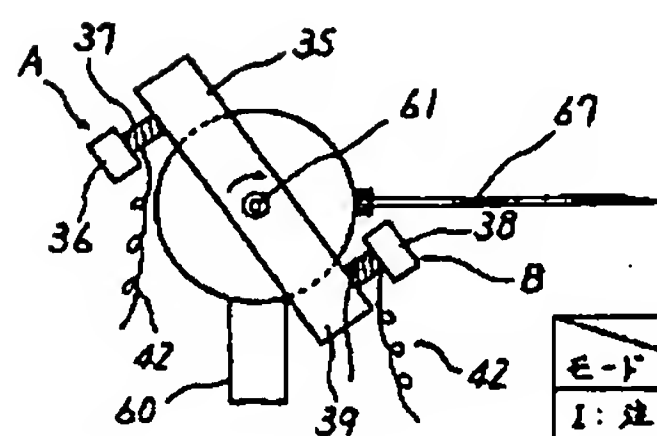
本発明の第1実施例の各部正面図
第 3 図

モード	動作	微小移動装置	回転移動体
I: 注入		A 押圧力 B 押圧力	(正面図で) 時計回り
II: 吸引		A 引張力 B 引張力	(正面図で) 反時計回り

本発明の第1実施例の動作態様説明図
第 4 図



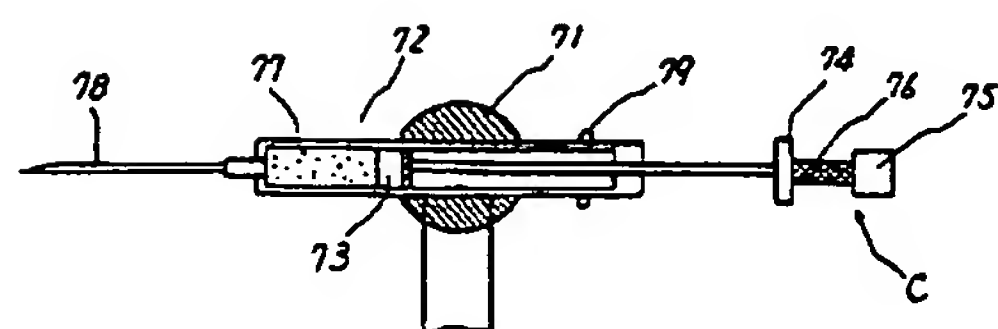
本発明の第2実施例の要部構成図
第5図



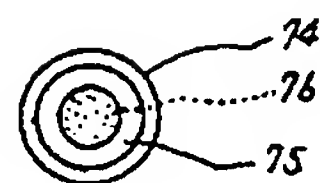
本発明の第2実施例の要部正面図
第6図

モード	動作	微小移動装置	回転板
I: 送込		A 押圧力 B 押圧力	(正面図で) 時計回り
II: 吸引		A 引張力 B 引張力	(正面図で) 反時計回り

本発明の第2実施例の動作態様説明図
第7図



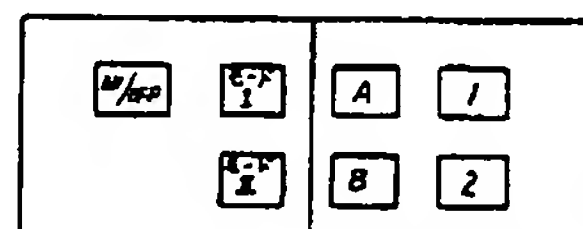
本発明の第3実施例の要部構成図
第8図



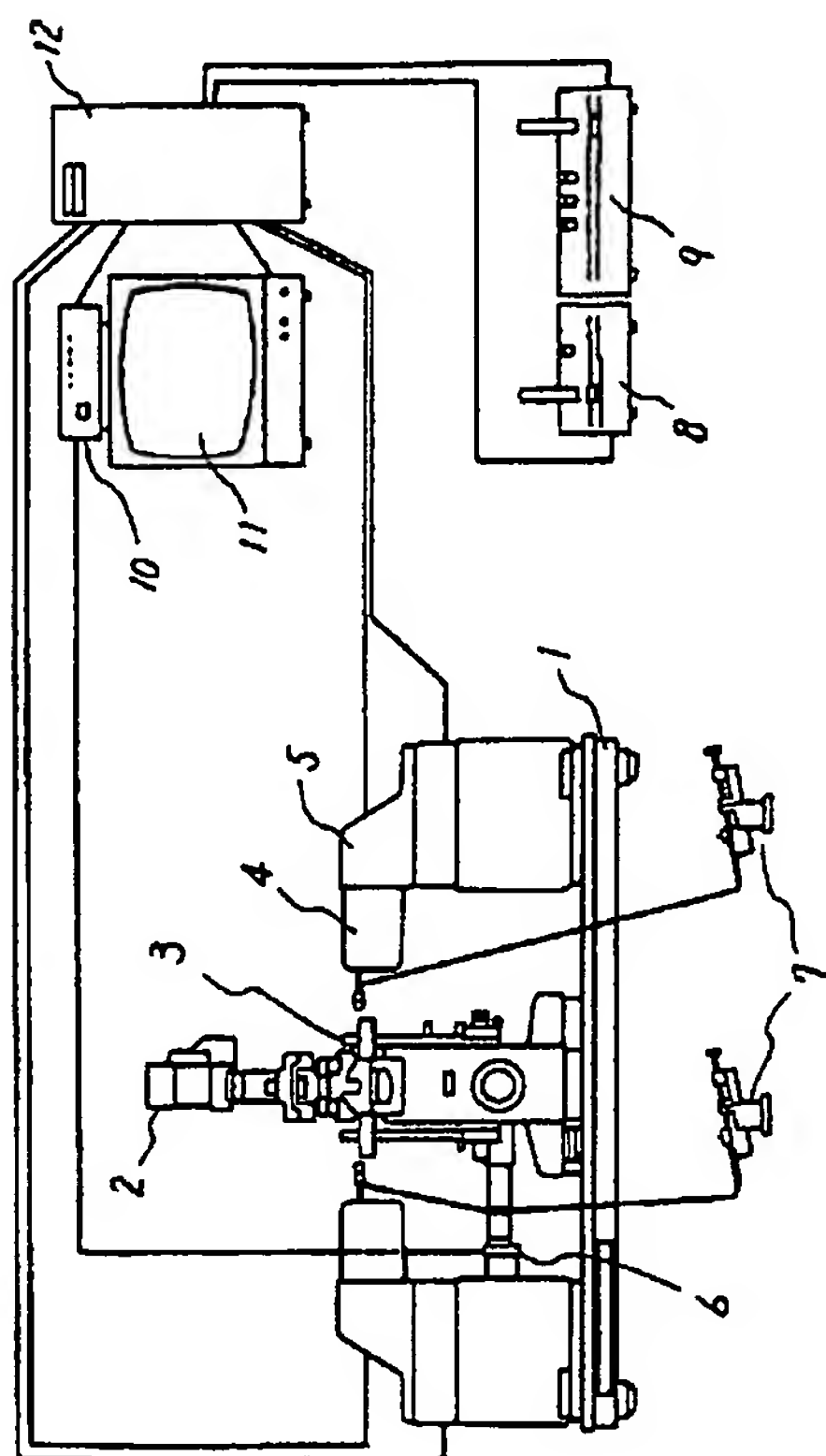
本発明の第3実施例の要部正面図
第9図

モード	動作	微小移動装置	直線移動体
I: 送込		押圧力	前進
II: 吸引		引張力	後退

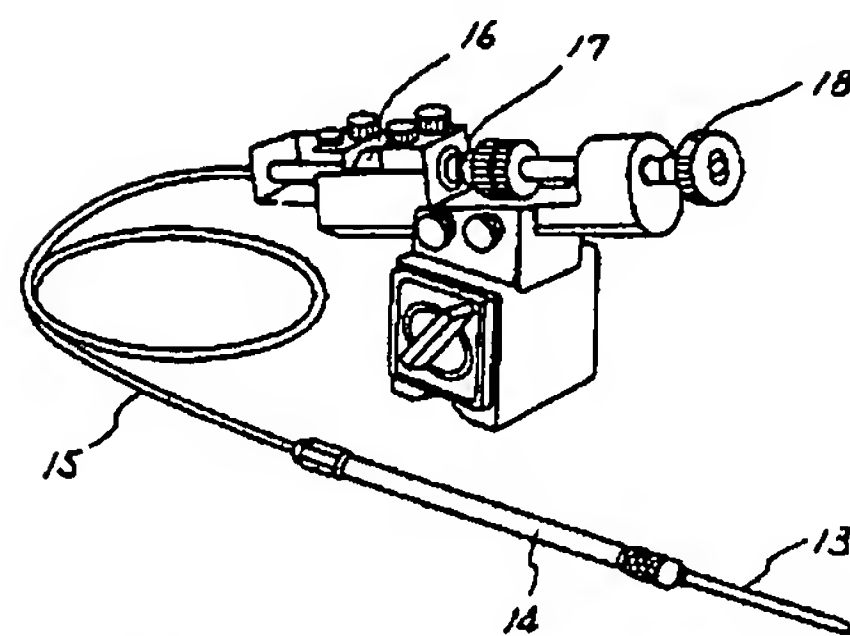
本発明の第3実施例の動作態様説明図
第10図



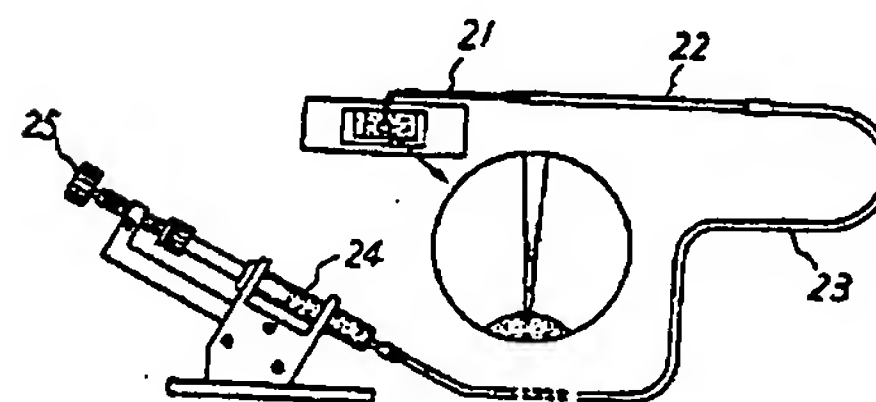
本発明の制御ボックスの正面図
第11図



従来のマイクロビジョンシステムの全体構成図
第12図



従来のマイクロビジョン装置の斜視図
第13図



従来のマイクロビジョン装置の構成図
第14図